

51

Int. Cl. 2:

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 307/87

A 61 K 31/34

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 26 57 013 A 1

11

## Offenlegungsschrift 26 57 013

22

Aktenzeichen:

P 26 57 013.8

23

Anmeldetag:

16. 12. 76

33

Offenlegungstag:

28. 7. 77

31

Unionspriorität:

32 33 31

14. 1. 76 Großbritannien 1486-76

54

Bezeichnung:

Phthalanderivate und Verfahren zu deren Herstellung sowie diese enthaltende pharmazeutische Mittel

71

Anmelder:

Kefalas A/S, Kopenhagen

74

Vertreter:

Müller, H.-J., Dipl.-Ing.; Berendt, Th., Dipl.-Chem. Dr.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

Boegesoe, Klaus Peter, Dipl.-Ing., Lynby;  
Toft, Anders Stausboell, Dipl.-Ing., Farum (Dänemark)

DT 26 57 013 A 1

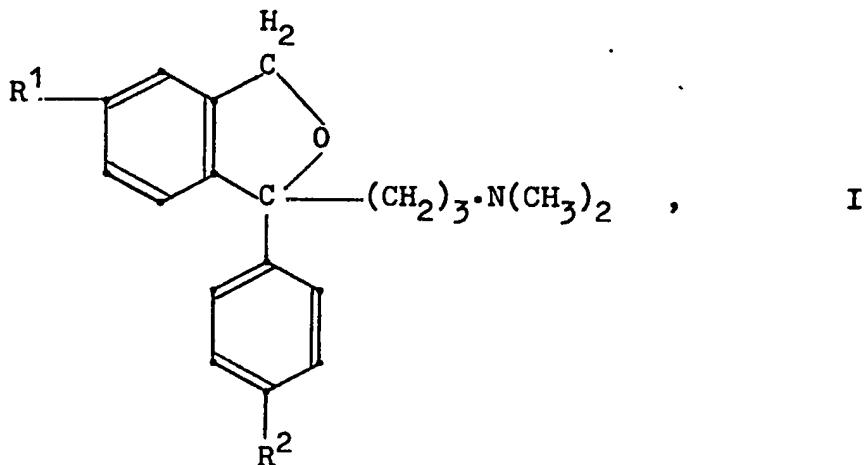
7. 77 709 830/1013

15/100

ORIGINAL INSPECTED

Patentansprüche

## 1. Phthalane der allgemeinen Formel



in der jedes der Symbole R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Cyangruppe oder eine R-CO-Gruppe bedeutet, wobei R für einen Alkylrest mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen steht, und die Säure-Additionssalze derselben mit pharmazeutisch verträglichen Säuren.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der angegebenen Formel wenigstens eines der Symbole R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine Cyangruppe oder eine R-CO-Gruppe bedeutet.
3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der angegebenen Formel wenigstens eines der Symbole R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine Cyangruppe darstellt.
4. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-di-

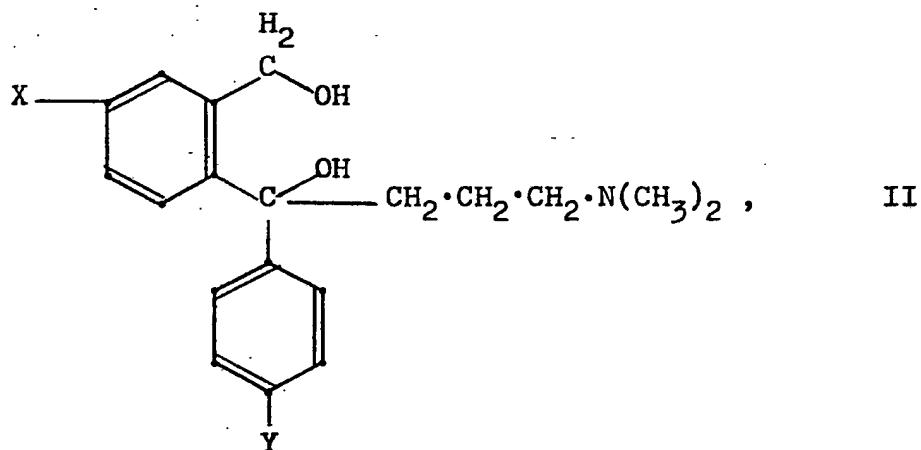
methylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril oder einem Säure-Additionssalz desselben mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure besteht.

5. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril besteht.
6. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus dem Hydrobromid des 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitrils besteht.
7. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus dem 1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril oder einem Säure-Additionssalz desselben mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure besteht.
8. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril besteht.
9. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus dem Hydrobromid des 1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitrils besteht.
10. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 1-(4'-Cyanphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril oder einem Säure-Additionssalz desselben mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure besteht.

11. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 1-(4'-Cyanphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril besteht.

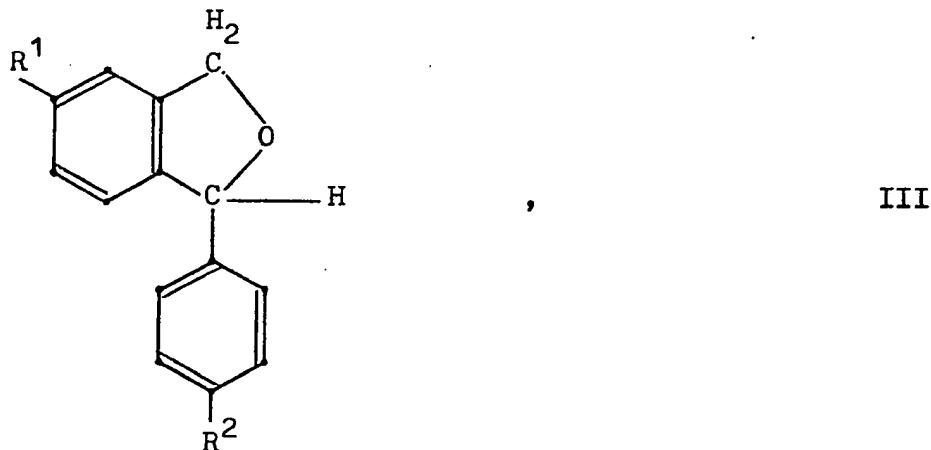
12. Verbindung gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus dem Hydrochlorid des 1-(4'-Cyanphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitrils besteht.

13. Verfahren zur Herstellung eines Phthalans der Formel I, wie es in Anspruch 1 definiert ist, und der Säure-Additionssalze desselben, dadurch gekennzeichnet, daß man  
a) eine Verbindung der Formel



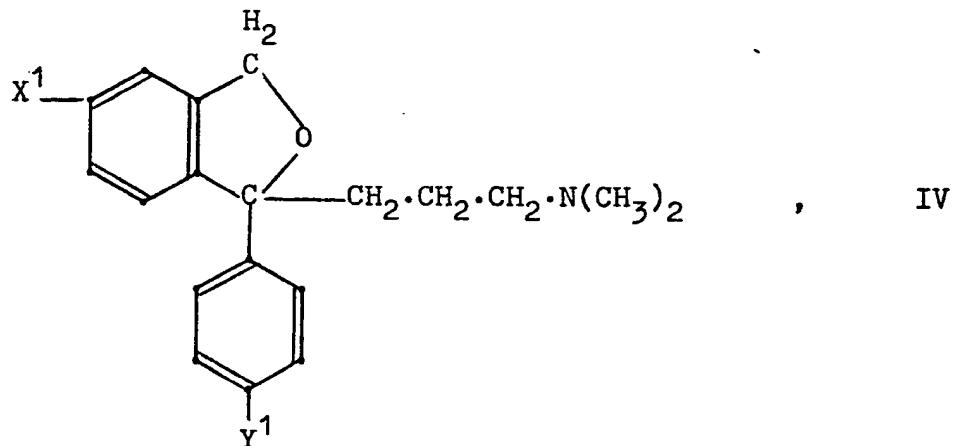
in der jedes der Symbole X und Y ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet, mit einem Dehydratisierungsmittel umsetzt und man in dem Fall, in dem X oder Y oder beide Symbole Bromatome darstellen, gewünschtenfalls zwecks Gewinnung einer Verbindung der Formel I, in der jedes der Symbole R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> oder beide Symbole eine Cyangruppe bedeuten, die Verbindung der Formel I mit Cuprocyanid in einem inerten organischen Lösungsmittel umsetzt, oder man

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem 3-Dimethylaminopropylhalogenid in Gegenwart eines Kondensationsmittels umgesetzt, oder man

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

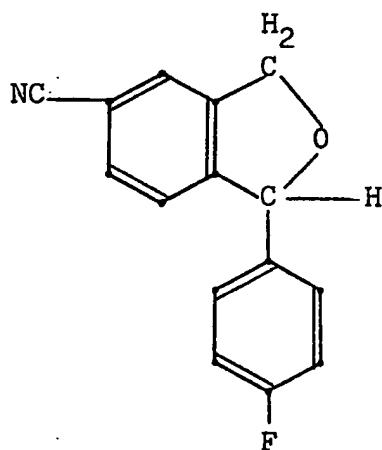


in der jedes der Symbole  $X^1$  und  $Y^1$  ein Halogenatatom,

• 5 •

eine Trifluormethylgruppe oder eine Cyangruppe bedeutet und wenigstens eines der Symbole  $X^1$  und  $Y^1$  für eine Cyangruppe steht, mit einem Alkylmagnesiumhalogenid der Formel  $RMgHalogen$ , in der R die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt, den bei der Reaktion gebildeten Grignard-Komplex zwecks Gewinnung einer Verbindung der Formel I, in der wenigstens eines der Symbole  $R^1$  und  $R^2$  eine  $R-CO$ -Gruppe darstellt, hydrolysiert, wonach die Verbindung der Formel I entweder als freies Amin oder als ein Säure-Additionssalz desselben mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure isoliert wird.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III, in der wenigstens eines der Symbole  $R^1$  und  $R^2$  eine Cyangruppe darstellt, mit einem 3-Dimethylaminopropylhalogenid in Gegenwart eines Kondensationsmittels umsetzt, wonach die erhaltene Verbindung der Formel I entweder als freies Amin oder als ein Säure-Additionssalz desselben isoliert wird.
15. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



-6-

mit einem 3-Dimethylaminopropylhalogenid in Gegenwart eines Kondensationsmittels umsetzt, wonach das bei der Umsetzung gebildete 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylamino-propyl)-5-phthalancarbonitril als freies Amin oder als ein Säure-Additionssalz desselben isoliert wird.

16. Pharmazeutisches Mittel in Einheitsdosierungsform, dadurch gekennzeichnet, daß es eine überwiegende Menge eines pharmazeutischen Trägers und als Wirkstoff eine pharmazeutisch wirksame Dosis eines Phthalans der Formel I, wie es im Anspruch 1 definiert ist, oder ein Säure-Additionssalz desselben mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure enthält.
17. Mittel gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Menge von 0,1 bis 50 mg pro Einheitsdosis, als freies Amin berechnet, vorhanden ist.
18. Mittel gemäß den Ansprüchen 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Menge von 0,5 bis 25 mg pro Einheitsdosis, als freies Amin berechnet, vorhanden ist.
19. Mittel gemäß den Ansprüchen 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus dem 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril oder einem pharmazeutisch verträglichen Säure-Additionssalz desselben besteht.

2657013

Patentanwälte  
Dipl. Ing. Dr. phil. Dr. rer. pol. H. Müller  
Dr. rer. pol. H. J. und Dr. Stadt  
D8 /Münden 3, Luthero-Sieben-Straße 38

-7-

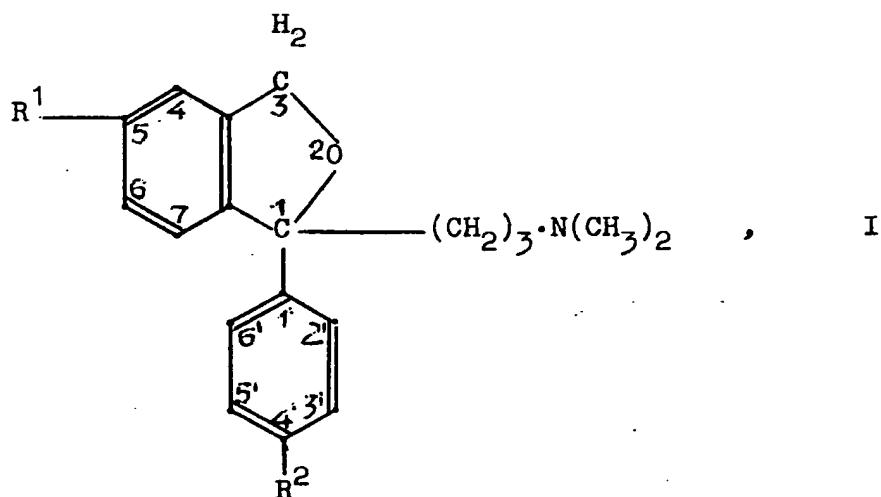
KEFALAS A/S, Ottiliavej 7-9, 2500 Kopenhagen-Valby  
(Dänemark)

---

Phthalanderivate und Verfahren zu deren Herstellung so-  
wie diese enthaltende pharmazeutische Mittel

---

Die vorliegende Erfindung betrifft Phthalane der allge-  
meinen Formel



in der jedes der Symbole R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein Halogenatom, eine Tri-  
fluormethylgruppe, eine Cyangruppe oder eine R-CO-Gruppe be-  
deutet, wobei R für einen Alkylrest mit 1 bis einschließlich  
4 Kohlenstoffatomen steht, und ebenso die Säure-Additionssal-

709830/1013

ze derselben mit pharmazeutisch verträglichen Säuren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Zurverfügungstellung von Phthalanen der Formel I, die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung derselben und eine Methode zur Linderung, Abschwächung, Milderung und Inhibierung der Manifestationen von gewissen physiologisch/psychologischen Abnormalitäten von Lebewesen mit denselben, sowie die Entwicklung von pharmazeutischen Mitteln, die solche Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. Weitere Gegenstände ergeben sich für den auf diesem Gebiet Sachkundigen aufgrund seines Fachwissens von selbst und noch andere Gegenstände sind aus der nachstehenden Erfindungsbeschreibung ersichtlich.

Seit vielen Jahren hat man angenommen, daß Depressionen zu einer verminderten Aktivität der zentral-adrenergischen Prozesse in Beziehung stehen, und man war der Meinung, daß die antidepressive Wirksamkeit von imipramin-artigen Drogen durch die Inhibierung der Noradrenalin-Rückaufnahme zustande kommt. Demgemäß haben sich alle Anstrengungen darauf konzentriert, Wirkstoffe aufzufinden, die Noradrenalin durch Verhinderung seiner Rückaufnahme potenzieren. Es wurde gefunden, daß unter den in der US-PS 3 467 675 beschriebenen Phthalanen die am stärksten wirksame Verbindung mit einem Noradrenalin potenzierenden Effekt ein Phthalan war, das in 3-Stellung der Ringstruktur Methylgruppen enthält, im Phenylring keine Substituenten aufweist, in 1-Stellung einen unsubstituierten Phenylring enthält und eine Monomethylaminopropylgruppe an die 1-Stellung gebunden enthält. In der Tat wurde gefunden, daß nur Verbindungen, die zwei Methylgruppen in 3-Stellung aufweisen, das Noradrenalin äußerst stark potenzierende Mittel

2657013

- 7 -  
- 8 -  
sind, vgl. hierzu P.V.Petersen und Mitarbeiter in "Acta pharmacol. et toxicol.", 1966, Band 24, Seite 121.

Aufgrund der Ergebnisse von neueren Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakologie und Biochemie von antidepressiven Mitteln und Depressionen, so von Carlsson und Mitarbeitern, die ihre Arbeit "Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- $\alpha$ -ethyl-meta-tyramine" in "Europ. J. Pharmacol.", 1969, 5, Seiten 357 bis 366, veröffentlichten, nahmen diese Autoren an, daß die Blockierung der Rückaufnahme des 5-Hydroxytryptamins beteiligt ist an der stimmung-anhebenden Wirkung der tricyclischen Antidepressiva, während die Blockierung der Noradrenalin-Rückaufnahme den Auftrieb der an Depressionen leidenden Patienten fördert. Ebenso vertreten auch Lapin und Oxenkrug in ihrer Arbeit "Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect", veröffentlicht in "Lancet", 1969, 1, Seiten 132 bis 136, die Ansicht, daß die stimmung-anhebende Wirkung der Monoaminoxidase-Inhibitoren und der Elektroschocktherapie zu einer Intensivierung der serotoninergischen Prozesse im Gehirn in Beziehung steht.

Es ist nun überraschenderweise gefunden worden, daß die Phthalane der Formel I ebenso wie ihre Säure-Additions-salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren stark potenzierende Wirkungen auf Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan ausüben, wie an Hand von zuverlässigen Standard-In-vivo-Tests an Versuchstieren und auch in vitro gezeigt werden kann. Gleichzeitig weisen die Verbindungen praktisch keine potenzierenden Wirkungen auf Noradrenalin oder Adrenalin auf.

709830/1013

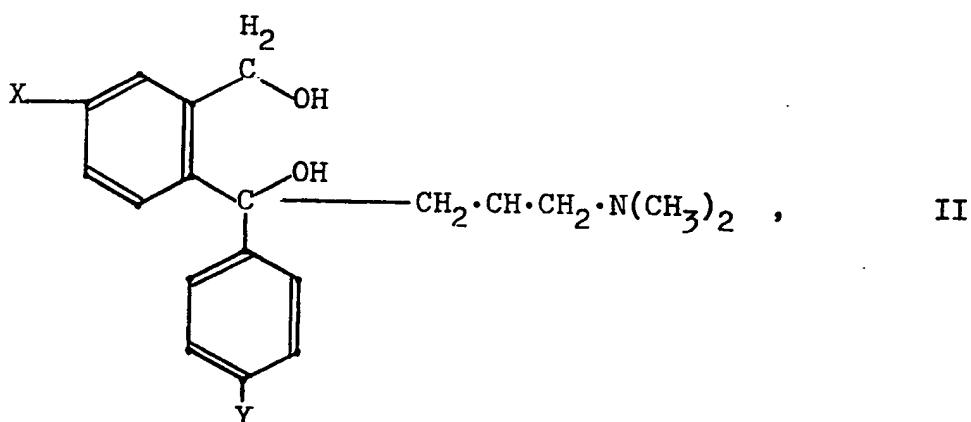
• 10 •

Diejenigen Verbindungen der Formel I, bei denen wenigstens einer der Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  für eine Cyangruppe oder eine Gruppe der Formel  $R\text{-CO-}$  steht, stellen neue Verbindungen dar, während die anderen zwar breit in der US-PS 3 467 675 beansprucht werden, sie jedoch vorher weder hergestellt noch in Vorschlag gebracht worden sind.

Die Verbindungen der Formel I und die nicht-toxischen Säure-Additionssalze derselben können sowohl oral als auch parenteral z.B. in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Sirupen oder Lösungen für Injektionszwecke verabfolgt werden.

Zur Herstellung der Phthalane der Formel I kann man sich entweder der Methoden bedienen, die auf dem Gebiet der präparativen Chemie zur Herstellung von analogen Phthalanen bekannt sind, z.B. der Methode, die in der US-PS 3 467 675 beschrieben ist, oder irgendwelcher chemischer Äquivalente solcher Methoden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung besteht ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I in der Umsetzung einer Verbindung der Formel



• 11 •

in der jedes der Symbole X und Y ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet, mit einem dehydratisierenden Mittel und Isolierung der bei dieser Umsetzung gebildeten Verbindung der Formel I entweder als freies Amin oder als ein Säure-Additionssalz in an sich üblicher Weise, und in dem Fall, in dem X oder Y oder beide Symbole Brom darstellen, kann man gewünschtenfalls die Verbindung der Formel I mit einem Cuprocyanid in einem inerten organischen Lösungsmittel umsetzen und die Verbindung der Formel I, in der nunmehr R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> oder beide Symbole für eine Cyangruppe stehen, als freies Amin oder als ein Säure-Additionssalz in konventioneller Weise isolieren.

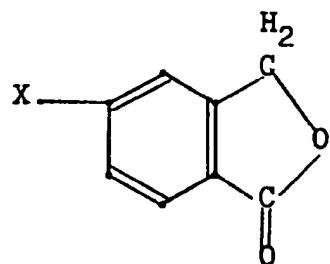
Die Dehydratisierung kann nach der Lehre der Erfindung mit Hilfe von Mitteln bewerkstelligt werden, wie sie für gewöhnlich für Dehydratisierungszwecke verwendet werden, z.B. mit konzentrierter Salzsäure, gegebenenfalls in Mischung mit Eisessig, mit einer Phosphorsäure, einem Halogenwasserstoff, z.B. Chlorwasserstoff, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, Benzol, Toluol oder dergleichen. Es ist vorteilhaft, schwach bis mäßig stark saure Dehydratisierungsmittel zu verwenden und sehr starke Dehydratisierungsmittel, wie konzentrierte Schwefelsäure, zu vermeiden, da andernfalls die Dehydratation der Verbindungen der Formel II zu unerwünschten Derivaten führen kann, wie es in der GB-PS 939 856 beschrieben ist.

Die Säure-Additionssalze der Verbindungen der Formel I sind vorzugsweise Salze von pharmakologisch verträglichen, nicht-toxischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure und dergleichen, und von organischen Säuren, wie Essigsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Benzoësäure, Methansulfonsäure, Embonsäure und dergleichen.

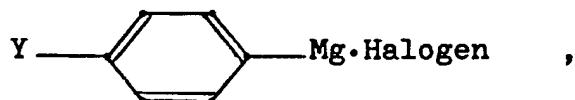
- 6 -

- 12 -

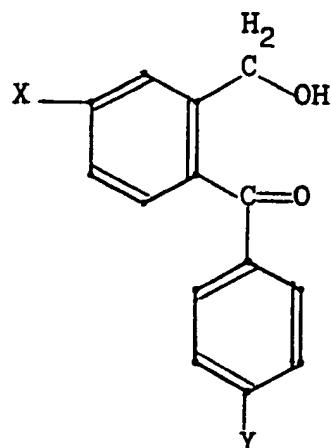
Die Ausgangs-Dihydroxyverbindungen der Formel II können zweckmäßig hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



in der X die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Grignardverbindung der Formel

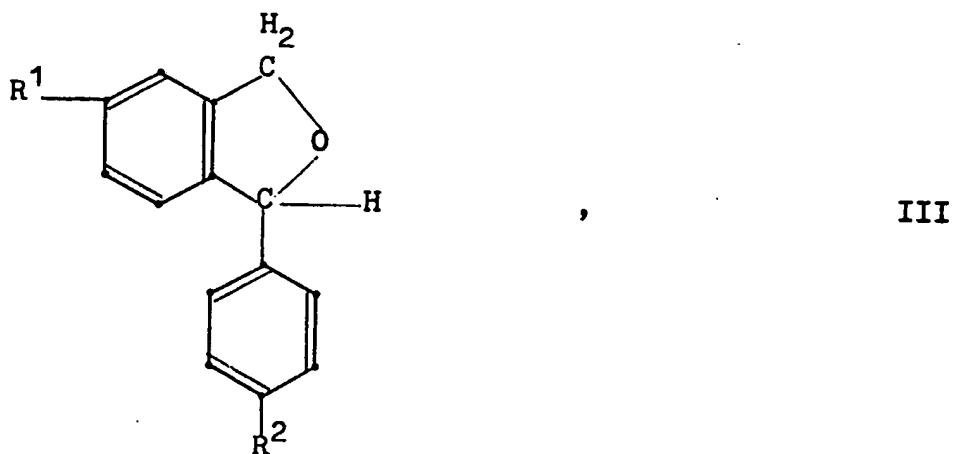


in der Y die oben angegebene Bedeutung hat, und Hydrolyseren des Reaktionsgemisches mit einer sauren Lösung, Isolieren der entstandenen Verbindung der allgemeinen Formel



und Umsetzen dieser Verbindung mit einem N,N-Dimethyl-propylmagnesiumhalogenid in einem Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, und Isolieren der entstandenen Di-hydroxyverbindung der Formel II.

Die Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel

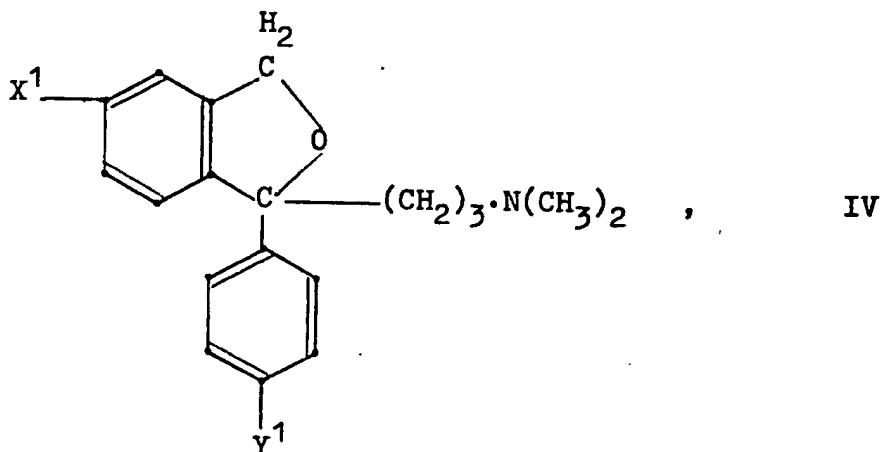


in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem 3-Dimethylaminopropylhalogenid in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie eines Alkaliamids, z.B. Natriumamid oder Kaliumamid, Butyllithium, Phenyllithium oder dergleichen, und Isolieren der Verbindung der Formel I, die hierbei entsteht, entweder als freies Amin oder als ein nicht-toxisches Säure-Additionssalz.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels durchgeführt.

Sollen Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in denen zumindest eines der Symbole R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine Gruppe der Formel R.CO darstellt, dann hat es sich - gemäß der

Erfindung - in manchen Fällen als vorteilhaft erwiesen, solche Verbindungen dadurch herzustellen, daß man eine Verbindung der Formel



in der jedes der Symbole  $X^1$  und  $Y^1$  ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe oder eine Cyangruppe bedeutet und wenigstens eines der Symbole  $X^1$  und  $Y^1$  für eine Cyangruppe steht, mit einem Alkylmagnesiumhalogenid der Formel  $RMgHalogenid$ , in der R die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt, den bei der Umsetzung gebildeten Magnesiumkomplex hydrolysiert und die Verbindung der Formel I als freies Amin oder als ein Säure-Additionssalz derselben in konventioneller Weise isoliert.

Die Grignardreaktion wird in an sich üblicher Weise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, durchgeführt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, sie aber in keiner Weise einschränken.

Beispiel 1

1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromphthalan und dessen Oxalat

Das Ausgangsmaterial, das (4-Brom-2-(hydroxymethyl)-phenyl)-(4-chlorphenyl)-(3-dimethylaminopropyl)-methanol, wurde in folgender Weise hergestellt:

Eine Grignardlösung, die aus 220 g (1,15 Mol) p-Chlortoluol und 29 g Magnesiumspänen (1,2 Mol) in 1500 ml trockenem Äther hergestellt worden war, wurde tropfenweise im Verlauf 1 Stunde in eine Suspension von 213 g 5-Bromphthalid (1 Mol) in 1500 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Die Temperatur ließ man nicht über 10°C ansteigen. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann in 2 l Eiswasser gegossen, und es wurden 100 ml gesättigtes wässriges Ammoniumchlorid zugesetzt. Die Ätherphase wurde abgetrennt und die Wasser/Tetrahydrofuran-Phase einmal mit 500 ml Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, und sie lieferte 320 g 2-Hydroxymethyl-4-brom-4'-chlor-benzophenon in Form eines gelben Öls, das nicht weiter gereinigt, sondern direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

Die 320 g Öl wurden in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise zu einem großen Überschuß von N,N-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran unter schwachem Rückfluß zugesetzt. Nach Beendigung des Zusatzes wurde das Gemisch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 5 l Eiswasser gegossen, und es wurden 200 ml einer gesättigten wässrigen

• 16 •

Ammoniumchloridlösung zugegeben. Das Gemisch wurde mit insgesamt 2500 ml Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde dann mit 20 %iger wäßriger Essigsäure bis zur sauren Reaktion extrahiert, wonach die Essigsäurelösung mit 10-n Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt wurde. Nach dem Abkühlen wurde das Öl, das sich ausgeschieden hatte, zweimal mit 500 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Das hinterbleibende Öl bestand aus etwas unreinem (4-Brom-2-(hydroxymethyl)-phenyl)-(4-chlorphenyl)-(3-dimethylamino-propyl)-methanol, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde. Die Ausbeute betrug 219 g.

Die 218 g Öl aus der vorangehenden Stufe wurden 3 Stunden auf einem Dampfbad mit 1800 ml einer 60 %igen wäßrigen Phosphorsäure unter lebhaftem Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigtem wäßrigem Ammoniak neutralisiert, wobei ständig Eis zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 1500 ml Äther extrahiert, die Ätherphase abgetrennt, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert, und es wurden 105 g 1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromphthalan als Öl erhalten, das bei kp.<sub>0,1</sub> 188 bis 190°C siedete.

Das entsprechende Oxalat wurde in konventioneller Weise aus Äthanol hergestellt; sein Schmelzpunkt liegt bei 178 bis 180°C.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen der Formel I aus den jeweils zweckentsprechenden Verbindungen der Formel II hergestellt:

- 21 -

- 17 -

1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromphthalan, Kp.<sub>0,1</sub> 174°C; das entsprechende Oxalat schmilzt bei 148 bis 150°C.

1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan, dessen Oxalat bei 180 bis 182°C schmilzt und dessen Hydrobromid bei 136 bis 142°C schmilzt.

1-(4'-Bromphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan, Kp.<sub>0,08</sub> 185°C.

1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan, Kp.<sub>0,05</sub> 160 bis 164°C, dessen Oxalat bei 152 bis 155°C schmilzt und dessen Hydrochlorid bei 168 bis 171°C schmilzt.

1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluor-methylphthalan und dessen Oxalat, das bei 184 bis 186°C schmilzt.

1-(4'-Bromphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluor-methylphthalan, Kp.<sub>0,2</sub> 162°C, und dessen Oxalat, das bei 190 bis 193°C schmilzt.

1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluor-methylphthalan, dessen Oxalat bei 141 bis 147°C schmilzt und dessen Hydrochlorid bei 159 bis 161°C schmilzt.

1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-fluorphthalan, Kp.<sub>0,02</sub> 140°C, und dessen Hydrochlorid, das bei 172 bis 174°C schmilzt.

1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-fluorphthalan, Kp.<sub>0,02</sub> 161°C, und dessen Oxalat, das bei 155 bis 157°C schmilzt.

### Beispiel 2

1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalan-carbonitril und dessen Hydrobromid

105 g 1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-brom-

2657013

- 12 -

- 18 -

phthalan und 28 g Cuprocyanid wurden 4 Stunden in 75 ml Dimethylformamid unter Rückfluß erhitzt. Das noch warme Reaktionsgemisch wurde in eine Lösung von 55 ml Äthylen-diamin in 165 ml Wasser gegossen. Das Gemisch wurde lebhaft geschüttelt, und die blau gefärbte wäßrige Phase wurde von der öligen Base abdekantiert. Die wäßrige Phase wurde einmal mit 200 ml Benzol extrahiert und die Benzolphase zur öligen Base zugesetzt. Die gesammelte organische Phase wurde mit 10 %iger wäßriger Natriumcyanidlösung und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und eingedampft. Das entstandene Öl wurde in Äther gelöst und mit 20 %iger wäßriger Essigsäure extrahiert. Die Essigsäurelösung wurde mit 10-n wäßriger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Die Ausbeute an 1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril betrug 76 g. Das Hydrobromid wurde in konventioneller Weise hergestellt und kristallisiert aus Isopropylalkohol; sein Schmelzpunkt liegt bei 148 bis 150°C.

In analoger Weise wurde hergestellt:

1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril, Kp.<sub>0,03</sub> 175°C, dessen Oxalat, das bei 164 bis 166°C schmilzt, und dessen Hydrobromid, das bei 182 bis 183°C schmilzt.

1-(4'-Cyanphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril und dessen Hydrochlorid, das bei 167 bis 169°C schmilzt.

709830 / 1013

1-(4'-Cyanphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan und dessen Oxalat, das bei 187 bis 191°C schmilzt.

1-(4'-Cyanphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluor-methylphthalan und dessen Oxalat, das bei 189 bis 192°C schmilzt.

### Beispiel 3

1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalan-carbonitril und dessen Oxalat

Das Ausgangsmaterial, das 1-(4'-Fluorphenyl)-5-cyanphthalan, wurde in folgender Weise hergestellt:

300 g 4-Brom-4'-fluor-2-(hydroxymethyl)-benzophenon wurden in 750 ml Äther gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von 25 g Lithiumaluminiumhydrid in 900 ml Äther mit solcher Geschwindigkeit zugesetzt, daß das Gemisch schwach unter Rückfluß siedete. Dann wurde das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wonach es mit Wasser hydrolysiert wurde. Die Ätherphase wurde von den ausgefällten Metallsalzen abdekantiert, die zweimal mit Äther gewaschen wurden. Die gesammelten Ätherphasen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Ausbeute betrug 305 g unreines (4-Brom-2-(hydroxymethyl)-phenyl)-(4-fluorphenyl)-methanol in Form eines Öls, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

Die 305 g Öl wurden 3 Stunden auf einem Dampfbad in 2400 ml einer 60 %igen wäßrigen Phosphorsäure unter lebhaftem Rühren erhitzt. Das Gemisch wurde in 2 l Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und über wasserfreiem

Magnesiumsulfat getrocknet, dann mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (256 g) wurde im Vakuum destilliert, und es wurden 177 g 1-(4'-Fluorphenyl)-5-bromphthalan vom Kp., 170 bis 175°C als gelbes Öl erhalten.

177 g 1-(4'-Fluorphenyl)-5-bromphthalan und 62,5 g Cuprocyanid wurden 4 Stunden in 200 ml Dimethylformamid unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Lösung von 120 g Natriumcyanid in 600 ml Wasser gegossen. Das Gemisch wurde 10 Minuten gerührt und abgekühlt. Die Kristalle, die sich ausschieden, wurden abgenutscht, und das Filtrat wurde einmal mit 200 ml Benzol extrahiert. Die Kristalle wurden in 200 ml Benzol gelöst, und die vereinigten Benzolphasen wurden mit 10 %iger wäßriger Natriumcyanidlösung und Wasser extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Beim Abkühlen kristallisierte das 1-(4'-Fluorphenyl)-5-phthalancarbonitril aus; es wurde Petroläther zugesetzt, und die Kristalle wurden abgenutscht. Die Ausbeute betrug 122 g; der Schmelzpunkt lag bei 87 bis 90°C. Nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (1 : 1) wurden 96 g erhalten, die bei 95 bis 97°C schmolzen.

21 g Natriumhydrid (50 %ig in Mineralöl) wurden in einer Stickstoffatmosphäre in 900 ml Dimethylsulfoxid bei 60 bis 70°C gelöst. Zu der entstandenen Natriummethylsulfinylmethidlösung wurden tropfenweise unter Kühlen 96 g 1-(4'-Fluorphenyl)-5-phthalancarbonitril, in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst, zugegeben. Die Reaktionstemperatur wurde auf 25°C gehalten. Nachdem der Zusatz beendet war, wurde das Gemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 53 g 3-Dimethylaminopropylchlorid in 25 ml Dimethyl-

sulfoxid schnell zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde auf 40°C erwärmt und 50 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Danach wurde das Gemisch in Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit 20 %iger wäßriger Essigsäure extrahiert. Die Essigsäurelösung wurde mit 10-n Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert, der mehrere Male mit Wasser gewaschen wurde. Die Ätherphase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand bestand aus einem Öl (80 g), das im Vakuum destilliert wurde und 56 g 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril lieferte, dessen Siedepunkt bei Kp. 0,03 175 bis 181°C lag.

Das entsprechende Oxalat wurde in konventioneller Weise aus Äthanol erhalten und schmolz bei 163 bis 166°C. Der Schmelzpunkt des Hydrobromids liegt bei 182 bis 183°C.

In analoger Weise wurden hergestellt:

1-(4'-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-propionylphthalan und dessen Oxalat, das bei 134 bis 139°C schmilzt.

#### Beispiel 4

1-(4-(Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-propionylphthalan und dessen Oxalat

Eine Lösung von 1-(4-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril (23 g; 0,068 Mol) in 100 ml trockenem Benzol wurde zu Äthylmagnesiumbromid (hergestellt aus 20 g Äthylbromid und 4,8 g Magnesiumspänen in 100 ml Diäthyl-

äther) zugegeben. Der Äther wurde aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, bis die Temperatur 70°C erreicht hatte, wonach das entstandene Gemisch über Nacht unter Rückfluß erhitzt wurde. Das Gemisch wurde dann in eine eisgekühlte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 4-n Salzsäure extrahiert und der Extrakt 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung alkalisch gestellt, mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferte so 18 g 1-(4-Chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-propionylphthalan als ein Öl.

Das Oxalat, dessen Schmelzpunkt bei 134 bis 139°C lag, wurde durch Kristallisation aus Methyl-isobutylketon erhalten.

Die Verbindungen der Formel I und die nicht-toxischen Säure-Additionssalze derselben können sowohl oral als auch parenteral verabfolgt werden, und sie können z.B. in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Sirupen oder in Form der üblichen sterilen Lösungen für Injektionszwecke verwendet werden. Die bei der Verabfolgung erhaltenen Ergebnisse sind sehr vielversprechend. Am zweckmäßigsten werden die Verbindungen der Formel I und die nicht-toxischen Säure-Additionssalze derselben oral in Einheitsdosierungsform, z.B. als Tabletten oder Kapseln, verabfolgt, wobei jede Dosierungseinheit eine der genannten Verbindungen in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 50 mg, am besten jedoch von etwa 0,5 bis 25 mg, als freies Amin berechnet, enthält, und die Tagesgesamtdosis für gewöhnlich etwa 0,5 bis etwa 300 mg beträgt. Die genauen Einzeldosierungen und ebenso die Tagesdosierungen werden in jedem Einzelfall natürlich nach den Regeln der medizinischen Wissenschaft festgelegt.

- 27 -

- 28 -

Bei der Herstellung der Tabletten wird der Wirkstoff meistens mit den gewöhnlichen Tabletten-Begleitstoffen, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Milchzucker, Pflanzengummien und dergleichen, vermischt. Eine geeignete Formulierung für eine Tablette enthält 10 mg 1-(4'-Fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril (im folgenden mit der Kurzbezeichnung Lu 10-171 bezeichnet) in Form seines Hydrochlorids, und ihre Zusammensetzung ist folgende:

Lu 10-171, Hydrochlorid	11,2 mg
Kartoffelstärke	36 mg
Milchzucker	18 mg
Gelatine	5 mg
Talkum	6 mg
Magnesiumstearat	0,4 mg

Es können beliebige andere pharmazeutische Tablettierungs-Begleitstoffe verwendet werden, vorausgesetzt, daß sie mit dem Wirkstoff verträglich sind, und weitere Zusammensetzungen und Dosierungsformen können jenen analog sein, wie sie derzeit für Thymoleptica, z.B. Imipramin, Amitriptylin oder Nortriptylin, verwendet werden. Auch Kombinationen der Verbindungen der Formel I und ebenso von deren nicht-toxischen Säure-Additionssalzen mit anderen Wirkstoffen, besonders anderen Thymoleptica, Neuroleptica oder dergleichen, sollen unter den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen.

Wie oben bereits erwähnt, wird in dem Fall, in dem die Verbindungen der Formel I in Form eines Säure-Additions-salzes isoliert werden, die Säure vorzugsweise so ausgewählt, daß sie ein Anion enthält, das nicht-toxisch und pharmakologisch verträglich ist, zumindest in den übli-

chen therapeutischen Dosierungen. Unter den repräsentativen Salzen, die zu dieser bevorzugten Gruppe gehören, sind zu nennen die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Acetate, Phosphate, Nitrate, Methansulfonate, Äthansulfonate, Lactate, Citrate, Tartrate oder Bitartrate und Maleate der Amine der Formel I. Andere Säuren sind gleichfalls brauchbar und können gewünschtenfalls Anwendung finden. So können z.B. die Fumarsäure, Benzoësäure, Ascorbinsäure, Bernsteinäure, Salicylsäure, Bis-methylensalicylsäure, Propionsäure, Glukonsäure, Apfelsäure, Malonsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Citraconsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Itaconsäure, Glykolsäure, Benzolsulfonsäure und Sulfaminsäure ebenfalls als Säure-Additionssalze bildende Säuren verwendet werden. Ist es erwünscht, eine erfindungsgemäße Verbindung in Form der freien Base zu isolieren, so kann dies nach konventionellen Arbeitsweisen geschehen, z.B. dadurch, daß man das isolierte oder nicht isolierte Salz in Wasser löst, es mit einem geeigneten alkalischen Material behandelt, die freigesetzte Base mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extrahiert, die freigesetzte Base mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel trocknet, den Extrakt trocknet und ihn zur Trockne eindampft oder fraktioniert destilliert, um das freie basische Amin zu gewinnen.

Selbstverständlich ist die Erfindung nicht auf die genauen Einzelheiten der Herstellungsweisen oder die genaue Verbindung oder die Mittel, die jeweils oben beschrieben sind, beschränkt, da offensichtliche Modifizierungen und Äquivalente, wie sie sich für den Fachmann von selbst ergeben, gleichfalls zur Erfindung gehören.

Die Phthalane der Formel I und ebenso ihre nicht-toxischen Säure-Additionssalze sind auf ihre Fähigkeit, 5-Hydroxy-

tryptophan und Tryptophan zu potenzieren, an Hand von zuverlässigen Standard-Testmethoden untersucht worden. Bei diesen Tests sind sie bekannten antidepressiven Mitteln vergleichend gegenübergestellt worden.

#### 5-Hydroxytryptophan-Potenzierung

Der 5-Hydroxytryptophan-Potenzierungstest wurde im wesentlichen nach den Angaben von Carlsson und Mitarbeitern in "Brain Research", 12, Seiten 456 bis 460, (1969) durchgeführt. Die Testsubstanz wurde der Maus intraperitoneal 30 Minuten vor der intravenösen Verabfolgung von 5-Hydroxytryptophan, 100 mg/kg, verabfolgt. Eine unvorbehandelte Gruppe diente als Kontrolle. Nach dieser Dosis von 5-Hydroxytryptophan blieben die Kontrolltiere unbeeinflußt. Waren die Tiere mit einer Substanz vorbehandelt worden, welche die Rückaufnahme von 5-Hydroxytryptamin inhibiert, so tritt ein charakteristisches Syndrom auf. Dieses besteht aus folgenden Symptomen: (1) Erregung, (2) Tremor und (3) Wegstrecken der Hinterbeine. Jedem Tier wurde ein Punkt für jedes Symptom gegeben, das innerhalb einer Beobachtungszeit von 15 Minuten auftrat, und die ED<sub>50</sub> wurde definiert als die Dosis, die ein Punktergebnis zustande bringt, das die Hälfte der maximal erzielbaren Punkte ausmachte.

#### Tryptophan-Potenzierung

Der Tryptophan-Potenzierungstest wurde wie oben beschrieben durchgeführt mit der Abänderung, daß Tryptophan (100 mg/kg; intravenös) an Stelle von 5-Hydroxytryptophan verwendet wurde, und die Mäuse 18 bis 20 Stunden vor dem Testen mit Nialamid (100 mg/kg per os) vorbehandelt wurden.

Inhibierung der  $^{14}\text{C}$ -5-HT-Aufnahme in Kaninchen-Blutplättchen in vitro

Die Methode stellt eine geringe Modifizierung der Methode dar, die von Lingjaerde in "Psychopharmacologia", 17, Seiten 94 bis 99 (1970) beschrieben ist. 2 ml mit Kaninchenblutplättchen angereichertes Plasma, das EDTA als Antikoagulationsmittel enthielt, wurde mit der Testverbindung und 2 ml 0,05 M Na-P-Puffer,  $\text{p}_\text{H}$  7,2, 5 Minuten bei  $37^\circ\text{C}$  bebrütet. Danach wurde  $^{14}\text{C}$ -5-HT (Endkonzentration 120 nM) zugegeben, und die Inkubation bzw. Bebrütung wurde 15 Minuten lang fortgesetzt. Die Inkubation wurde dadurch beendet, daß man die Teströhren in ein Eisbad stellte, und die Blutplättchen wurden durch Zentrifugieren ( $\sim 4000$  g; 5 Minuten;  $4^\circ\text{C}$ ) isoliert. Nach dem Abgießen wurden die Blutplättchen vorsichtig mit 4 ml eiskalter Kochsalzlösung gewaschen, und es wurde die zurückgebliebene Radioaktivität gemessen. Die Aufnahme bei diesen Testproben wurde in Prozent der Aufnahme in der Kontrollgruppe errechnet und gegen die Konzentration der Testverbindung auf halb-logarithmischem Wahrscheinlichkeitspapier (probability paper) aufgetragen, woraus der  $\text{IC}_{50}$ -Wert bestimmt wurde.

Inhibierung der H 75/12-induzierten Verarmung an 5-HT im Rattenhirn in vivo

Diese wurde anhand einer Modifizierung der von Carlsson und Mitarbeitern entwickelten und in "Eur. J. Pharmacol." 5, Seiten 357 bis 366 (1969) beschriebenen Methode untersucht. Nach dieser Methode konnte die durch H 75/12 (4-Methyl- $\alpha$ -äthyl-meta-tyramin) verursachte Verarmung

- 21 -  
- 27 -

an 5-HT durch thymoleptische Drogen verhindert werden, indem die Aufnahme von H 75/12 in 5-HT-Neuronen inhibiert wurde.

Die Drogen wurden (in Kochsalzlösung; 10 ml/kg) subkutan verabfolgt. Nach 20 Minuten wurde eine intraperitoneale Injektion von H 75/12 (50 mg/kg; 10 ml/kg) verabfolgt. 2 Stunden nach dieser Injektion wurden die Tiere durch einen Schlag auf den Kopf getötet. Das 5-HT im Gehirn wurde fluorimetrisch nach Andén und Magnusson, "Acta Physiol. Scand." 69, Seiten 87 bis 94 (1967) bestimmt.

Die Gehirne von Ratten, welche die Droge plus H 75/12 erhalten hatten, wurden mit denen von Ratten verglichen, die H 75/12 allein oder den Trägerstoff allein erhalten hatten.

Es wurden logarithmische Dosis-Ansprech-Kurven mittels der linearen Regressionsanalyse errechnet, und es wurde die Dosis ( $ED_{25}$ ) bestimmt, die eine 25 %ige Herabsetzung der Verarmung bewirkte.

#### Inhibierung der $^3$ H-NA-Aufnahme in Mäuse-Atria in vitro

Zur Messung der Inhibierung der Aufnahme von  $^3$ H-NA in Mäuse-Atria in vitro wurde von einer Modifizierung der von Sachs in "Acta Physiol. Scand. Suppl.", 341, Seiten 1 bis 67 (1970) und von Jonsson und Sachs in "Eur. J. Pharmac." 16, Seiten 55 bis 62 (1971) beschriebenen Methode Gebrauch gemacht. Die Atria wurden mit den Drogen 5 Minuten bei  $37^{\circ}\text{C}$  in sauerstoff-angereichertem Krebs-Ringer-Phosphatpuffer,  $p_{\text{H}}$  7,4 vor-inkubiert. Danach wurde  $^3$ H-NA (Endkonzentration  $10^{-7}$  M) zugesetzt, und die In-

kubation wurde 15 Minuten lang fortgesetzt. Das extrazelluläre und lose gebundene  $^3\text{H}$ -NA wurde in isotop-freiem Puffer 10 Minuten lang ausgewaschen. Es wurde die zurückgebliebene Radioaktivität bestimmt, und die Aufnahme wurde als Prozent der Aufnahme in einer Kontrollgruppe berechnet. Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte wurden aus logarithmischen Konzentrations-Ansprech-Kurven bestimmt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind aus der nachstehenden Tabelle zu entnehmen, in die auch die Ergebnisse einbezogen sind, die mit den Vergleichssubstanzen Chlorimipramin, Imipramin, Desipramin, Amitriptylin und Nortriptylin, die sämtlich bekannte Thymoleptica darstellen, erhalten wurden.

Kurzbezeichnung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tryptophan-Potenzierung ED <sub>50</sub> mg/kg i.p.	5-HTP-Potenzierung ED <sub>50</sub> mg/kg i.p.	1 <sup>4</sup> C-5-HT-Aufnahme IC <sub>50</sub> x 10 <sup>7</sup> N	H 75/12-Test ED <sub>50</sub> mg/kg	H 75/12- <sup>3</sup> H-NA-Aufnahme IC <sub>50</sub> x 10 <sup>9</sup> M
Lu 10-199	C1	C1	1,6	2,1	0,20	0,53	16000
Lu 9-199	C1	F	1,9	1,1	0,21	0,18	>10000
Lu 9-269	C1	CF <sub>3</sub>	1,6	1,1	1,40	1,40	
Lu 10-059	C1	CN	0,8	1,9	0,29	0,34	49000
Lu 10-162	Br	C1	4,6	5,4	0,22	0,65	22000
Lu 10-132	Br	F	3,4	2,7	0,31		
Lu 12-007	CF <sub>3</sub>	C1	0,8	1,2	0,29	1,1	27000
Lu 12-012	CF <sub>3</sub>	F	1,2	2,6	0,17	0,18	23000
Lu 10-047	CF <sub>3</sub>	CN	0,2	0,9	0,14	0,27	36000
Lu 10-202	CN	C1	2,3	2,1	0,29	0,31	>10000
Lu 10-171	CN	F	0,9	2,7	0,15	0,58	11000
Lu 10-042	CN	CN	0,4	0,4	0,34	0,36	13000
Lu 10-196	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO	0,0	1,5	0,16	0,80	13000
Lu 12-166	2F	C1	0,4	3,1	0,77	7,5	2700
Lu 12-168	F	C1	0,4	3,9	0,99	35	75
Chlorimipramin					>20	54	1,4
Imipramin					>20	34	130
Desipramin					>20	55	29
Amitriptylin					>20	33	
Nortriptylin					>20		

709830/1013

ORIGINAL INSPECTED